

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月8日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/83461 A1

(51) 国際特許分類: C07D 263/30, 277/26,
417/04, 277/28, A61K 31/421, 31/426, 31/427, 31/4439,
31/4709, A61P 43/00, 11/00

市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03437

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.);
〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号
塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年4月23日 (23.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-130041 2000年4月28日 (28.04.2000) JP
特願2000-293419 2000年9月27日 (27.09.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号
Osaka (JP).

(72) 発明者: および

添付公開書類:

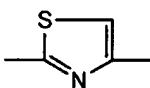
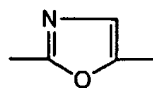
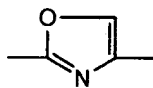
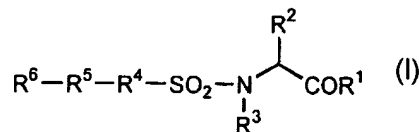
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古江信吾 (FU-
RUE, Shingo) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府豊中市二葉
町三丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
渡邊文彦 (WATANABE, Fumihiko) [JP/JP]. 田村嘉則
(TAMURA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪

— 国際調査報告書

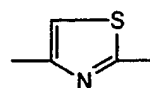
2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIAZOLE AND OXAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: チアゾールおよびオキサゾール誘導体



(II)



(III)

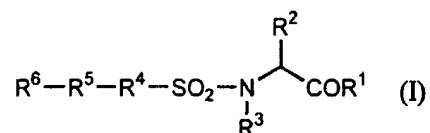
(57) Abstract: Compounds of the general formula (I), optical isomers or prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts of them, or solvates thereof: (I) wherein R¹ is hydroxyl or the like; R² is optionally substituted lower alkyl or the like; R³ is hydrogen or the like; R⁴ is optionally substituted arylene or the like; R⁵ is a group of formula (i), (ii), (iii), or (iv): (i) (ii) (iii) (iv) and R⁶ is optionally substituted aryl or the like.

[続薬有]



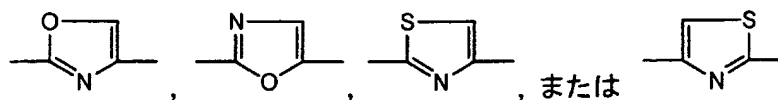
(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、 R^1 はヒドロキシ等； R^2 は置換されていてもよい低級アルキル等； R^3 は水素原子等； R^4 は置換されていてもよいアリレン等；

R^5 は式：



で表わされる基；

R^6 は置換されていてもよいアリール等]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

明細書

チアゾールおよびオキサゾール誘導体

5 技術分野

本発明は、チアゾールおよびオキサゾール誘導体およびそれらを含む含有するメタロプロテアーゼ阻害剤、特にマトリックスメタロプロテアーゼ-12選択的阻害剤に関する。

10 背景技術

細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が
15 関与している。MMPにはMMP-1（I型コラゲナーゼ）からMMP-23まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されて
20 いる。

マトリックスメタロプロテアーゼ-12（MMP-12）は、マクロファージで発現し、エラスチンを分解するという他のMMPにはみられない特徴を有している。またI型コラーゲン、IV型コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン等を切断することが知られている。MMP-12が肺気腫に関与していることが
25 SCIENCE 1997, 277(26), 2002-2004 および Exp. Opin. Ther. Patents(1999) 9(7),851-895 等に記載されている。したがって、肺気腫あるいは慢性気管支炎による気道閉塞を特徴とする疾病である慢性閉塞性肺疾患(COPD)へのMMP-1

2の関与が考えられる。また、MMP-12が転移性癌、粥状動脈硬化症等の疾患に関係しているとの示唆が Exp. Opin. Ther. Patents(1999) 9(7),851-895 等に記載されている。

オキサゾールを有するスルホンアミド誘導体が、WO 99/04780に記載
5 されている。

MMP阻害作用を有するスルホンアミド誘導体が、WO 97/27174 等に記載されている。

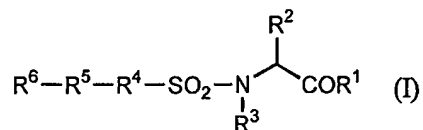
MMP-12阻害作用を有する化合物は知られていない。

10 発明の開示

上記のようなMMP-12の活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP-12阻害剤の開発が望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規なオキサ
15 ゾール環またはチアゾール環を有するスルホンアミド誘導体が選択的なMMP-12阻害活性を示すことを見出した。

すなわち、本発明は、1)一般式(I)：



[式中、R¹はNHOH、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

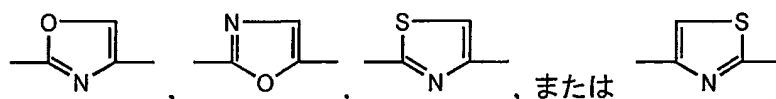
20 R²は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R³は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール

25 または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R⁴は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレン；

R⁵は式：

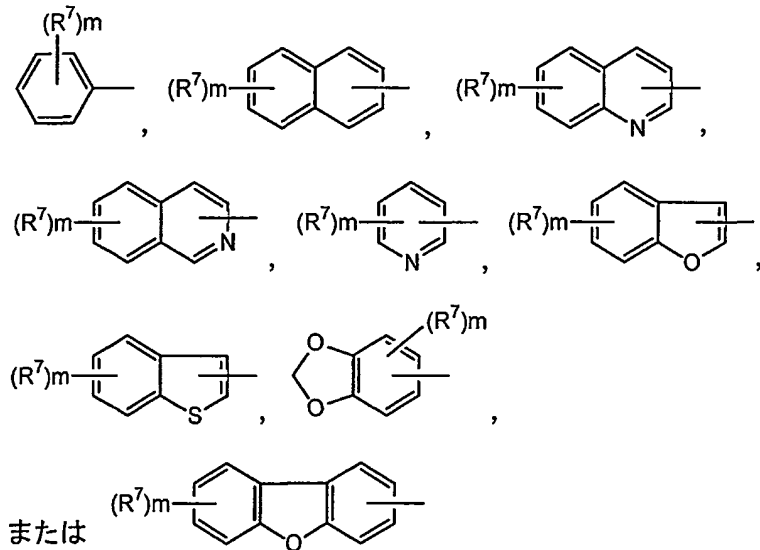


5 で表わされる基；

R⁶は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環基]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

10 さらに詳しくは、以下の2)～18)に関する。

2) R⁶が式：

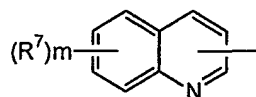


(式中、R⁷はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニル
 15 オキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノ；

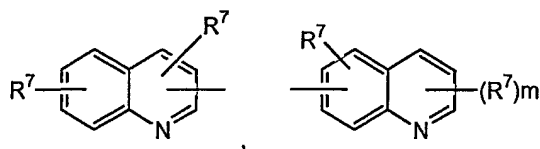
mは0、1、2、または3) で表わされる基である1) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

上記の式中、R⁵との結合は環の置換可能な部分と結合し、さらにR⁷は置換可

- 5 能なすべての位置で置換し得る。例えば、



で表わされる基は、



等を包含する。

- 10 3) R¹がヒドロキシである1) または2) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

4) R²が水素原子、アミノカルボニルもしくは低級アルキルチオで置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキシで置換されていてもよいアラルキル、またはヒドロキシで置換されていてもよい

- 15 いヘテロアリールアルキルである1) ~ 3) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

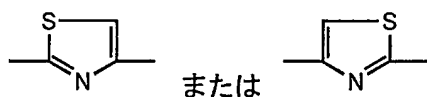
5) R²が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、インドール-3-イルメチル、4-ヒドロキシベンジル、または(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルである1) ~ 4) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6) R³が水素原子である1) ~ 5) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒

和物。

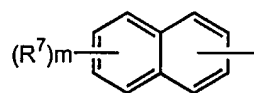
7) R^4 が1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイルである1) ~ 6)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 8) R^5 が式：



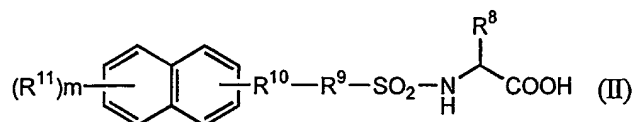
で表わされる基である1) ~ 7)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 9) R^6 が式：



で表わされる基である1) ~ 8)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

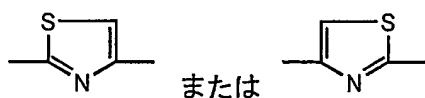
15 10) 一般式 (I I)：



[式中、 R^8 は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、または(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチル；

20 R^9 は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル；

R^{10} は式：



で表わされる基；

R¹¹はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ；

- 5 mは0、1、2、または3]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
 - 1 1) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
 - 1 2) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロ
 - 10 プロテアーゼ阻害剤。
 - 1 3) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。
 - 1 4) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ-1 2阻害剤。
 - 15 1 5) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の治療または予防剤。
 - 1 6) 慢性閉塞性肺疾患を治療するための医薬を製造するための1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物の使用。
 - 1 7) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む
 - 20 哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の慢性閉塞性肺疾患を治療する方法。
 - 1 8) 1) ~ 1 0) のいずれかに記載の化合物とMMP-1 2を接触させることを特徴とするMMP-1 2の阻害方法。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数1~8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包

- 25 含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル

等が挙げられる。好ましくは、C 1～C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1～C 3 アルキルが挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2～C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2～C 4 アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C 2～C 6 アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2～C 4 アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC 3～C 6 シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

R²における「アリール」としてはフェニルが好ましい。

R³における「アリール」としてはフェニルが好ましい。

R⁶における「アリール」としてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが好ましい。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が1またはそれ以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。

例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチル
5 が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリアル、非芳香族複素環、もしくは他のヘテロアリアルと縮合していてもよく、これらは可能な全
10 ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例
15 えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、プリニル（例えば、8-プリニル）、キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例
20 えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、

キノラニル（例えば、2-キノラニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリニジル、2-アクリニジル）、ジベンゾフラニル（例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、3-ベンゾイソチアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）等が挙げられる。

R²における「ヘテロアリール」としては、インドリル、イミダゾリル等が好ましい。

R³における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル等が好ましい。

R⁶における「ヘテロアリール」としては、キノリル（例えば、2-キノリル）、ピリジル（例えば、3-ピリジル）、ベンゾフラニル（例えば、2-ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、ジベンゾフラニル、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、チエニル（例えば、2-チエニル）、フリル（例えば、2-フリル）等が好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が1または2以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、イ

ンドリルメチル（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、1-インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル）等が挙げられる。

R²における「ヘテロアリールアルキル」としては、インドリルメチル（例えば、インドール-3-イルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、イミダゾール-5-イルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン、1, 3-ベンゾジオキソリル等が挙げられる。

R⁶における「非芳香族複素環」としては、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピロリニル、モルホリニル、1, 3-ベンゾジオキソリル等が好ましい。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好

ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、チオフエンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフエンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、ビニルオキシ、アリルオキシ、プロペニルオキシ、クロトニルオキシ、イソペンテニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1~8個所、好ましくは1~5個所

置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

10 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、アミノまたは前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、もしくは前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、
15 メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ア
20 ミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置
25 換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、

アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R^2 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシが好ましい。

- 5 R^3 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

- 本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「置換されて
- 10 いてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキ
- 15 ル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可
- 20 能な位置で1個以上置換しうる。

- R^4 における「置換されていてもよいアリレン」および「置換されていてもよいヘテロアリレン」の置換基としては、前記置換基の中でも特にハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいアリレン」および「置換されていてもよいヘテロアリレン」としては、非置換の「アリレン」
- 25 および「ヘテロアリレン」が好ましい。

R^2 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキ

ニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロ
ゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級
アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されて
5 ていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換され
ていてもよいアリール」としては、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール
が好ましい。

R^3 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、前記置換基
の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキ
ニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロ
10 ゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級
アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されて
いてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換され
ていてもよいアリール」としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、
またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアリールが好ましい。

15 R^6 における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、前記置換基
の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケ
ニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキ
シ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、
低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、
20 置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、
アシルオキシ等が好ましい。さらに好ましい置換基としては、ハロゲン、低級ア
ルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキ
シ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、
カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アシル、ニト
25 ロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノが挙げられる。「置換されてい
てもよいアリール」としては、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、
低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいアリー

ルが好ましい。

R^2 における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、

5 ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいヘテロアリール」としては、ヒドロキシまたはハロゲンで置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

10 R^3 における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいヘテロアリール」としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、

15 ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

R^6 における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、前記

20 置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、

25 アシル、アシルオキシ等が好ましい。さらに好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒド

ロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノが挙げられる。「置換されていてもよいヘテロアリール」としては、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

R²における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいアラルキル」としては、ヒドロキシで置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

R³における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいアラルキル」としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

R²における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好まし

い。「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。

R³における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。

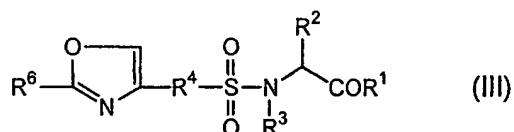
R⁶における「置換されていてもよい非芳香族複素環基」の置換基としては、前記置換基の中でも特に置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が好ましい。さらに好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノが挙げられる。「置換されていてもよい非芳香族複素環基」としては、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物（I）は、以下に示す出発原料を用い、WO 97/27174、WO 99/04780等に記載されている方法に従って合成することができる。以下に詳しく説明する。

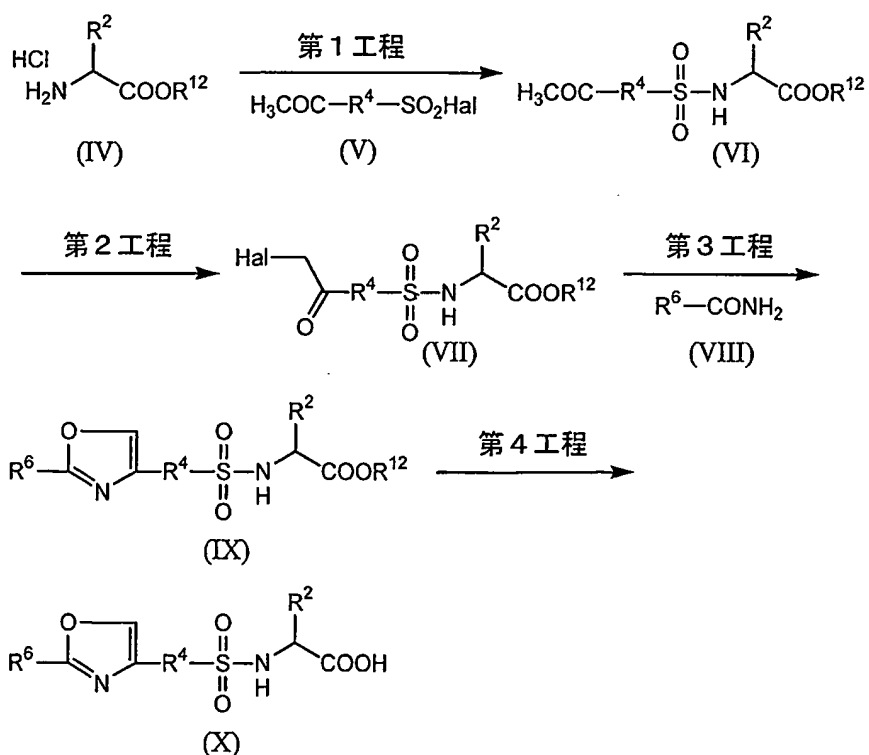
A 法

5 一般式（III）：



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義）

で表わされる化合物は、例えば、以下のように合成することができる。



- 10 （ R^2 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義、 R^{12} はカルボキシル基の保護基、Halはそれぞれ独立してハロゲン）

（第1工程）

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することがで

きる。

(第2工程)

化合物(VI)を塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒、または塩化メチレン-メタノール等の混合溶媒に溶解する。この溶液に-20℃～
5 30℃、好ましくは0℃～20℃で塩化スルフリル等を加え、30℃～100℃、
好ましくは50℃～70℃で2時間～24時間、好ましくは2時間～5時間反応
させる。通常の後処理を行うことにより化合物(VII)を得ることができる。

(第3工程)

化合物(VII)および化合物(VIII)の混合物を100℃から180℃、
10 好ましくは130℃～150℃で2時間～10時間、好ましくは4時間反応させ、
通常の後処理を行うことにより化合物(IX)を得ることができる。本反応はジ
メチルホルムアミド等の溶媒中で行ってもよい。

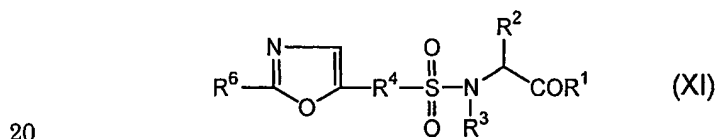
(第4工程)

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することがで
15 きる。

また得られた化合物(X)は、WO 97/27174に記載の方法によりヒド
ロキサム酸化された化合物へと変換することができる。

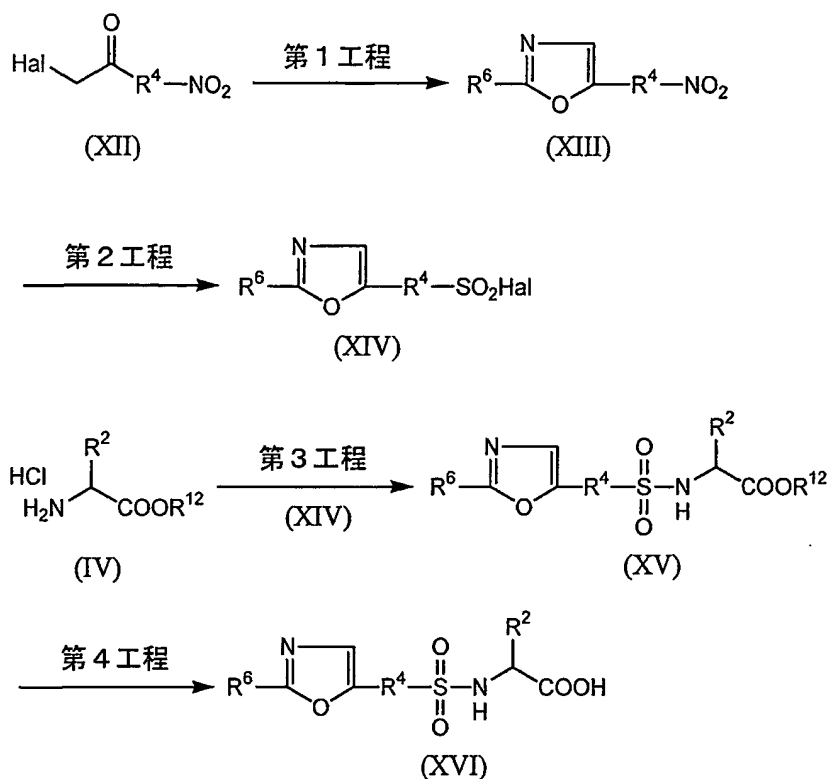
B法

一般式(XI)：



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁶は前記と同意義)

で表わされる化合物は、例えば、以下のように合成することができる。



(R²、R⁴、およびR⁶は前記と同意義、R¹²はカルボキシル基の保護基、Halはそれぞれ独立してハロゲン)

(第 1 工程)

- 5 化合物 (X I I) を出発原料として、J. Heterocyclic Chem., 29, 1245 (1992) に記載の方法と同様の方法で化合物 (X I I I) を合成することができる。

(第 2 工程)

化合物 (X I I I) を出発原料として、WO 9 8 / 4 0 3 3 2 に記載の方法と同様の方法で化合物 (X I V) を合成することができる。

- 10 (第 3 工程)

化合物 (X I V) を主発原料として、WO 9 7 / 2 7 1 7 4 に記載の A 法第 1 工程と同様の方法で化合物 (X V) を合成することができる。

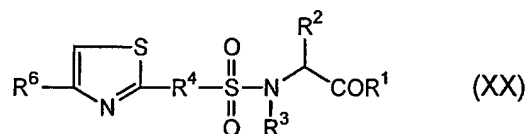
(第 4 工程)

化合物 (X V) を出発原料として、WO 9 7 / 2 7 1 7 4 に記載の A 法第 1 工

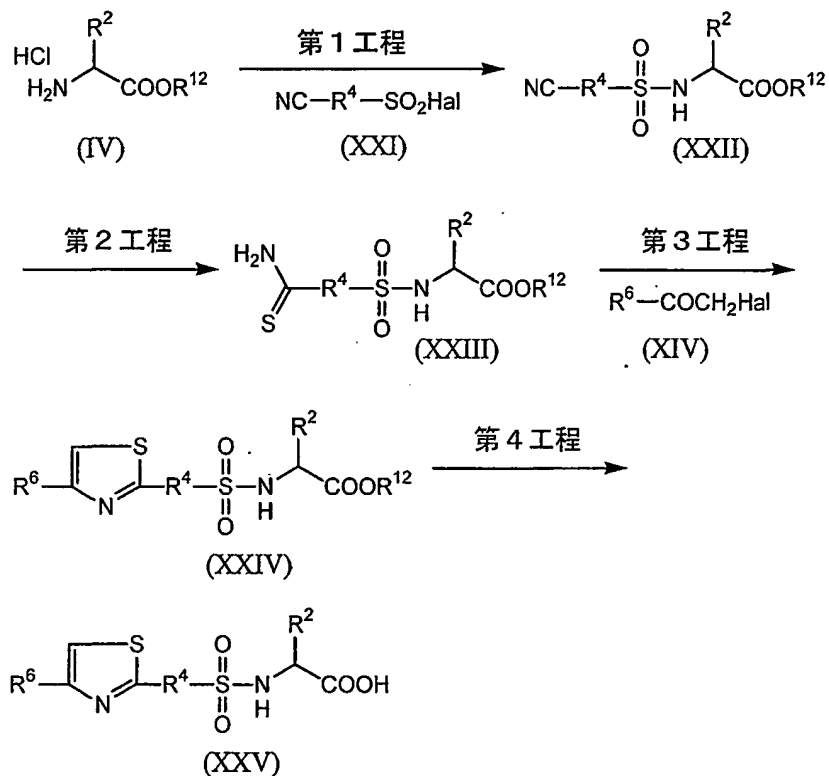
- 15 程と同様の方法で化合物 (X V I) を合成することができる。

C 法

一般式 (X X) :

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義)

5 で表わされる化合物は、例えば、以下のように合成することができる。



(R^2 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義、 R^{12} はカルボキシル基の保護基、Hal はそれぞれ独立してハロゲン)

(第 1 工程)

10 WO 97/27174 に記載の A 法第 1 工程と同様の方法で合成することができる。

(第 2 工程)

化合物 (X X I I) およびチオアセトアミドを飽和塩酸ジメチルホルムアミド、

メタノール、エタノール等に懸濁させ、60℃～140℃、好ましくは80℃～100℃で2時間～10時間、好ましくは2時間～3時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物(XXIII)を得ることができる。

(第3工程)

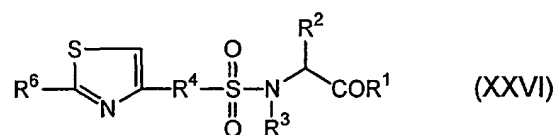
- 5 化合物 (XXIII) および化合物 (XIV) をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール等に溶解し、50℃～120℃、好ましくは60℃～80℃で1時間～8時間、好ましくは2時間～3時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物 (XXIV) を得ることができる。

(第 4 工程)

- 10 WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することができ
る。

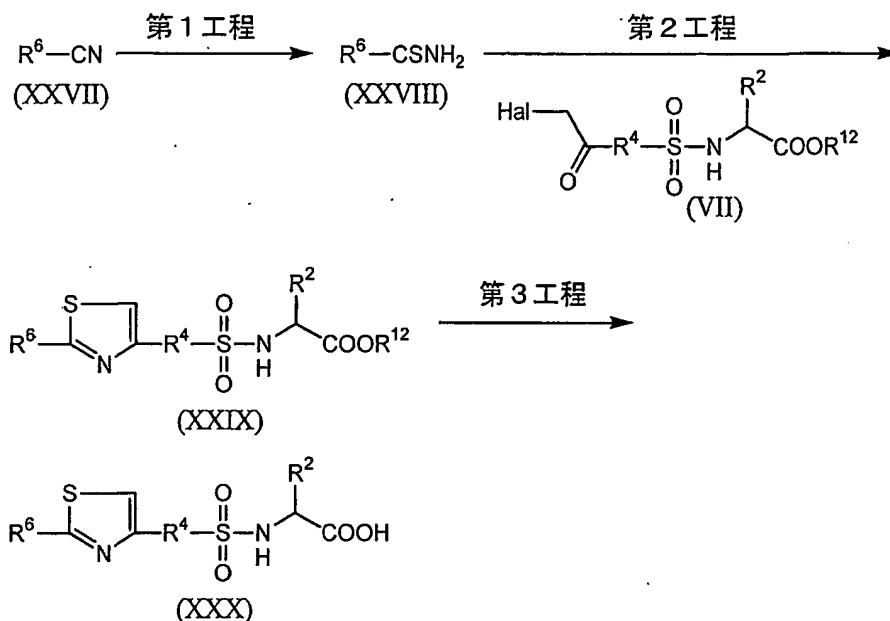
D 法

一般式 (X X V I) :



- 15 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^6 は前記と同意義)

で表わされる化合物は、例えば、以下のように合成することができる。



(R²、R⁴、およびR⁶は前記と同意義、R¹²はカルボキシル基の保護基、Halはそれぞれ独立してハロゲン)

(第1工程)

5 C法第2工程と同様の方法により行うことができる。

(第2工程)

化合物(XXVII)および化合物(VII)をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール等に溶解し、50℃～120℃、好ましくは60℃～80℃で1時間～8時間、好ましくは2時間～3時間反応させる。通常の後処理を行う

10 ことにより化合物(XXIX)を得ることができる。

(第3工程)

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、お

よび有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩、適当な溶媒との溶媒和物が挙げられる。これらの塩および溶媒和物は、通常行われる方法によって形成させることができる。

溶媒和物としては水和物が好ましい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子

5 と配位していてもよい。

本発明には本発明化合物のプロドラッグも包含される。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する

10 方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基

を有する場合は、もともになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、特に、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、またはもともになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによ

15 って製造されるアミド誘導体、特に、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルのようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエ

ステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、 n -プロピルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、イソブチルエステル、 $tert$ -ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、 N ， N -ジエチルグリコールアミド

20 エステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物

とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-OCOOC_2H_5$ 、

$$\text{H}_5, -\text{OCO}(\text{t-Bu}), -\text{OCOC}_{15}\text{H}_{31}, -\text{OCO}(\text{m-COONa}-$$

25 Ph), $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{OC}$

$\text{OCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを

反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたMMP-12選択的阻害活性を示す。

具体的には、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。特に、慢性閉塞性肺疾患の治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明

はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Et : エチル

5 n-Pr : n-プロピル

i-Pr : イソプロピル

n-Bu : n-ブチル

i-Bu : イソブチル

t-Bu : tert-ブチル

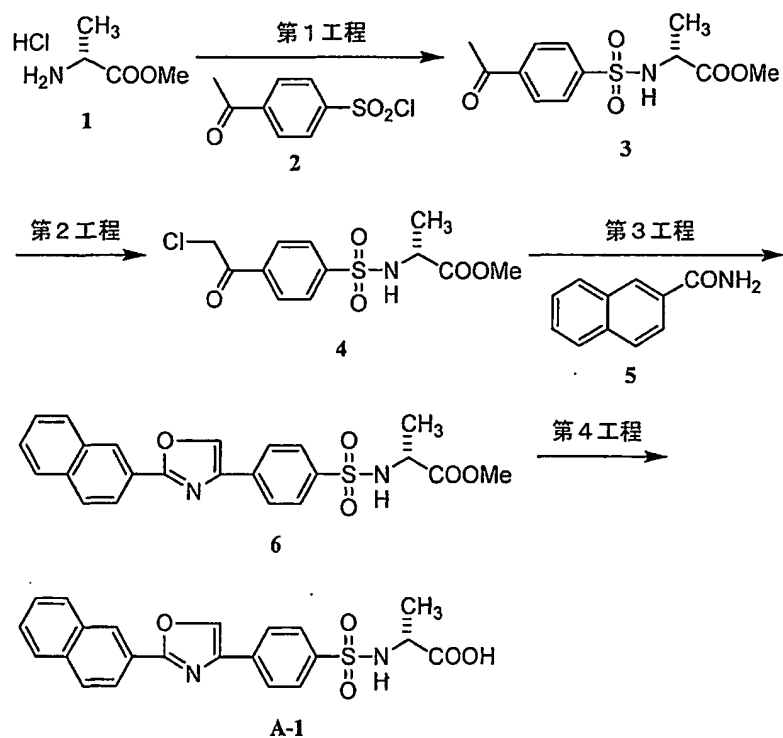
10 Ph : フェニル

Bn : ベンジル

DMSO : ジメチルスルホキシド

実施例

実施例 1 化合物 (A-1) の調製



(第1工程)

D-アラニンメチルエステル塩酸塩 (1) (2.30 g, 16.5 mmol) と 4-アセチルベンゼンスルホニルクロリド (2) (3.28 g, 15 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に、氷冷下 N-メチルモルホリン (4.41 ml, 37.5 mmol) を加え、室温で 2 4
5 時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=1/1 にて溶出する部分を集め、ヘキサンで結晶化することにより、融点 109-111℃の目的物 (3) (3.44 g, 収率 80.3%) を
10 得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3282, 1735, 1687, 1340, 1307, 1228, 1168, 1139, 1095

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H)

$[\alpha]_{\text{D}} + 25.2 \pm 1.3$ ($c = 0.509$, DMSO, 24℃)

15 元素分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$) として

計算値 : C;50.52, H;5.30, N;4.91, S;11.24

実験値 : C;50.43, H;5.23, N;4.97, S;11.28

(第2工程)

化合物 (3) (5.84 g, 20.5 mmol) の塩化メチレン (50 ml)、メタノール (4.97
20 ml) の混合溶液に、氷冷下塩化スルフリル (4.93 ml, 61.4 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=1/1 にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンで結晶化することにより、
25 り、融点 118-120℃の目的物 (4) (4.99 g, 収率 76.2%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3266, 1741, 1704, 1436, 1402, 1346, 1326, 1211, 1184, 1164, 1143, 1089, 707

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 8.05-8.12 (m, 2H)
[α]_D + 22.1 \pm 1.2 ($c = 0.507$, DMSO, 24°C)

元素分析($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5\text{S}$)として

5 計算値 : C;45.07, H;4.41, Cl;11.09, N;4.38, S;10.03

実験値 : C;45.12, H;4.30, Cl;11.01, N;4.45, S;10.07

(第3工程)

化合物(4) (480 mg, 1.5 mmol) と 2-ナフトアミド (516 mg, 3 mmol) の混合物を 140°C で 2 4 時間攪拌した。反応液に氷-2mol/L 塩酸を注ぎ、酢酸エチル
10 で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=8/1にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 157-159°C の目的物(5) (242 mg, 収率 37.0%) を得た。

15 IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3299, 1737, 1342, 1213, 1166, 1141, 1093, 757

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.87-8.03 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)

[α]_D + 17.5 \pm 1.1 ($c = 0.514$, DMSO, 24°C)

20 元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$)として

計算値 : C;63.29, H;4.62, N;6.42, S;7.35

実験値 : C;63.11, H;4.57, N;6.47, S;7.28

(第4工程)

化合物(5) (200 mg, 0.458 mmol) のジメチルスルホキシド (5.5 ml) 溶液に、
25 室温で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.37 ml) を加え、6 時間攪拌した。析出したナトリウム塩を濾取し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、

減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 211-213℃の目的物 (6) (173 mg, 収率 89.4%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3288, 1751, 1608, 1328, 1164, 1124, 1091, 755

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.98-8.25 (m, 7H), 8.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)

$[\alpha]_D - 1.6 \pm 0.8$ ($c = 0.506$, DMSO, 24°C)

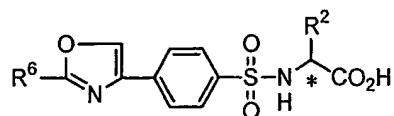
元素分析($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)として

計算値 : C;62.02, H;4.35, N;6.57, S;7.53

10 実験値 : C;61.95, H;4.15, N;6.64, S;7.49

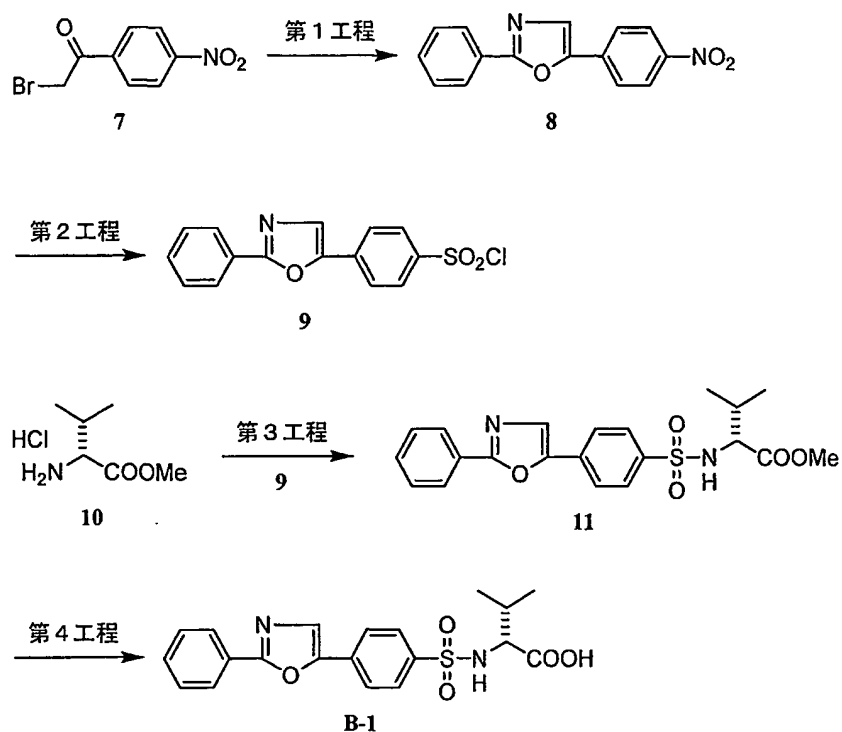
実施例 1 と同様の方法で化合物(A-2)～化合物(A-8)を合成した。

表 1



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
2	A-2	Me		R	1.18 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03-8.12 (m, 4H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
3	A-3	Me		S	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.02-8.11 (m, 4H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
4	A-4	Bn		R	2.74 (dd, J=9.0, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.11-7.25 (m, 5H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H)
5	A-5	Bn		S	2.75 (dd, J=8.7, 13.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=6.0, 13.5 Hz, 1H), 3.93 (dt, J=9.0, 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 5H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H)
6	A-6	i-Pr		R	0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (dd, J=6.3, 8.7 Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.01-8.13 (m, 4H), 8.90 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
7	A-7	H			3.64 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03-8.14 (m, 5H), 8.91 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
8	A-8	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98-8.25 (m, 7H), 8.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)

実施例 9



(第 1 工程)

4'-ニトロフェナシルブロマイド (7) を出発原料として、J. Heterocyclic Chem.,

5 29, 1245 (1992)に記載の方法で化合物 (8) を得た。融点 187-189℃。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3435, 1603, 1520, 1335 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.58-7.60 (m, 3H), 8.10-8.16 (m, 5H), 8.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)

(第 2 工程)

10 化合物 (8) を出発原料として、WO 98/40332 に記載の方法で化合物 (9) を得た。融点 138-140℃

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3431, 2594, 1716, 1599, 1373, 1163 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 7.51-7.54 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 4H)

15 (第 3 工程)

D-バリンメチルエステル塩酸塩 277mg (10) の塩化メチレン 5ml 懸濁液に N-メチルモルホリン 0.41ml、化合物 (9) 480mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出した。有機溶媒層を 2mol/L-塩酸、5%-NaHCO₃ 水溶液、水にて順次洗浄した。Na₂SO₄ にて乾燥後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルにてカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム/酢酸エチル=2.5/1 にて溶出する部分を集め、アセトン/n-ヘキサンより再結晶すると、融点 138-140℃ の目的物 (11) を 304mg 得た。収率 48.9%。

IR(KBr, ν max cm⁻¹) 3450, 3278, 1739, 1603, 1333, 1167, 1140

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (dd, J=9.9, 4.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11-8.15 (m, 2H)

$[\alpha]_D + 6.3 \pm 0.9$ (c = 0.505, DMSO, 24.5℃)

元素分析(C₂₁H₂₂N₂O₅S)として

計算値 : C;60.85, H;5.35, N;6.76, S;7.74

実験値 : C;61.15, H;5.13, N;6.72, S;8.08

(第 4 工程)

化合物 (11) 260mg のジメチルスルホキシド 7.5ml 溶液に、1mol/L-NaOH 溶液 1.88ml を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を 2mol/L-塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機溶媒層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣をアセトン/n-ヘキサンより再結晶し、融点 220-221℃ の目的物 (B-1) を 173mg 得た。収率 68.9%。

IR(KBr, ν max cm⁻¹) 2300-3600 br, 3442, 3271, 1693, 1450, 1342, 1335, 1268, 1169, 1146

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.09-8.19 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)

$[\alpha]_D + 12.2 \pm 1.0$ ($c = 0.509$, DMSO, 24°C)

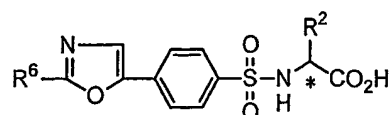
元素分析($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$)として

計算値 : C;59.99, H;5.03, N;7.00, S;8.01

実験値 : C;59.84, H;4.99, N;6.99, S;7.97

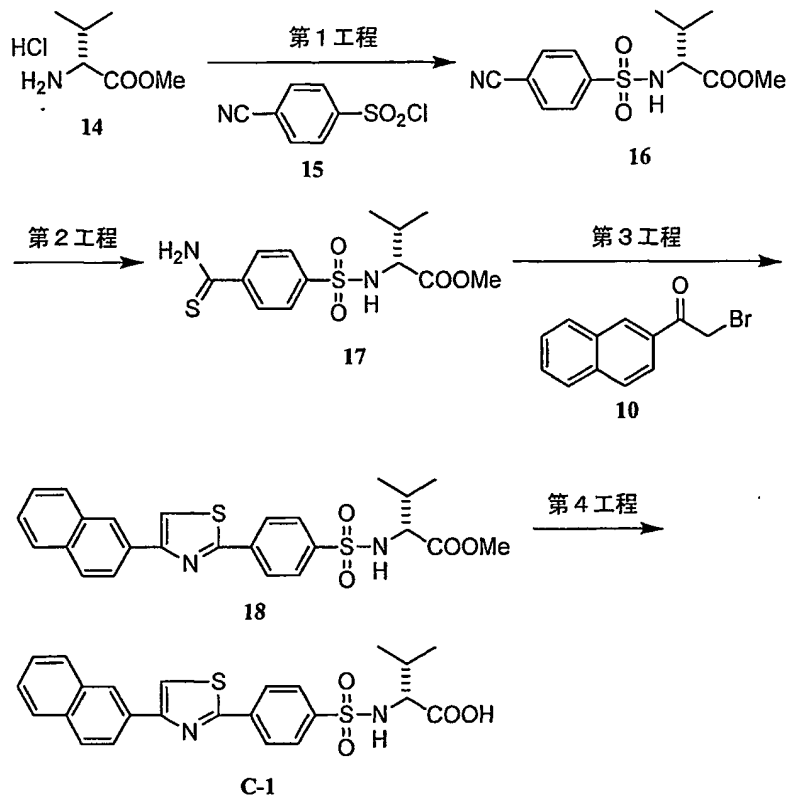
- 5 実施例 9 と同様の方法で化合物(B-2)～化合物(B-6)を合成した。その結果を表 2 に示した。

表 2



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
10	B-2	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.08-8.19 (m, 3H), 12.61 (br s, 1H)
11	B-3	Bn		R	2.74 (dd, J=9.0, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (dt, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.09-8.18 (m, 2H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
12	B-4	Bn		S	2.75 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (dt, J=5.4, 9.0 Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)
13	B-5	Me		R	1.19 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)
14	B-6	Me		S	1.19 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09-8.18 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)

実施例 15



(第1工程)

D-バリンメチルエステル塩酸塩 (14) (2.20 g, 13.1 mmol) と 4-シアノベンゼ
 5 ンスルホニルクロリド (15) (2.40 g, 11.9 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml)
 懸濁液に、氷冷下 N-メチルモルホリン (3.90 ml, 35.5 mmol) を加え、室温で 1.5
 時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層
 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して淡茶色油状物 (3.89 g) を得た。エー
 10 テル/ヘキサンで結晶化することにより、融点 54-57℃の目的物 (16) (3.12 g,
 収率 88.0%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3292, 2974, 2231, 1732, 1709, 1348, 1173

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.09
 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 4.9, 10.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H),

7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)

$[\alpha]_D + 4.7 \pm 0.9$ ($c = 0.506$, DMSO, 23°C)

元素分析 ($C_{13}H_{16}N_2O_4S$) として

計算値 : C;52.69, H;5.44, N;9.45, S;10.82

5 実験値 : C;52.80, H;5.34, N;9.52, S;10.55

(第2工程)

化合物 (16) (5.93 g, 20 mmol) とチオアセトアミド (1.80 g, 24 mmol) を飽和塩酸ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) に懸濁させ、100 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=1 / 2 にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンにて結晶化することにより、融点 166-167°C の目的物 (17) (3.73 g, 収率 56.4%) を得た。

15 IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3446, 3336, 3322, 2964, 1725, 1621, 1411, 1348, 1328, 1297, 1213, 1174, 848, 638

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 7.2, 8.1$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H)

20 $[\alpha]_{365} - 5.0 \pm 0.9$ ($c = 0.505$, DMSO, 24°C)

HR-FABMS m/z $C_{13}H_{19}N_2O_4S_2$ $[M + H]^+$ として

計算値 : 331.0786

実験値 : 331.0779

(第3工程)

25 化合物 (17) (330 mg, 1 mmol) と 2-ブロモアセチルナフタレン (10) (249 mg, 1 mmol) のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル=2／1にて溶出する部分を集め、アセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 178-179℃の目的物 (18) (445 mg, 収率 92.6%) を得た。

5 IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3438, 3259, 2964, 1725, 1438, 1344, 1268, 1170, 754

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 5.1, 10.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.85-7.99 (m, 5H), 8.06 (dd, $J = 0.9, 8.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H)

10 $[\alpha]_D + 6.6 \pm 0.9$ ($c = 0.503$, DMSO, 24℃)

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$) として

計算値 : C;62.48, H;5.03, N;5.83, S;13.34

実験値 : C;62.45, H;4.98, N;5.91, S;13.29

(第4工程)

15 化合物 (18) (400 mg, 0.832 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液に、室温で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.50 ml) を加え、24 時間攪拌した。析出したナトリウム塩を濾取し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 218-220℃の目的物 (C-1) (373 mg, 収率 96.1%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3299, 2967, 1743, 1708, 1465, 1346, 1328, 1166, 1143, 1130, 1091, 1051, 836, 754, 609

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 6.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 3H), 8.01-8.08 (m, 2H), 8.21 (dd, $J = 1.5, 8.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)

25 $[\alpha]_D - 9.5 \pm 1.0$ ($c = 0.503$, DMSO, 24℃)

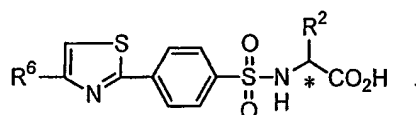
元素分析($C_{24}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot 0.3H_2O$)として

計算値 : C;61.07, H;4.83, N;5.94, S;13.59

実験値 : C;61.05, H;4.77, N;6.17, S;13.65

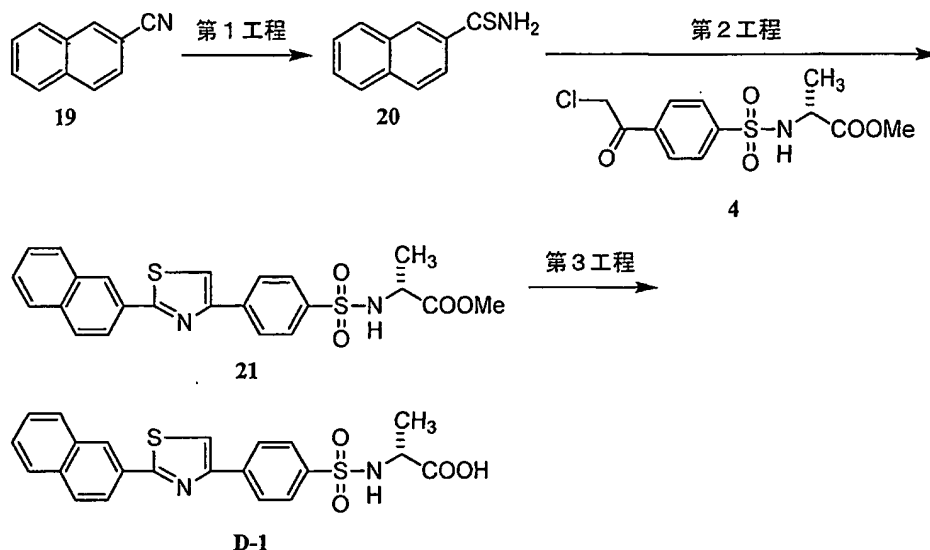
実施例 15 と同様の方法で化合物(C-2)～化合物(C-7)を合成した。その結果を表
5 3 に示した。

表 3



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
16	C-2	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.69 (br s, 1H)
17	C-3	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.16-8.25 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
18	C-4	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.17-8.24 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
19	C-5	i-Pr		R	0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J=6.3, 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 3H), 8.01-8.08 (m, 2H), 8.21 (dd, J=1.5, 8.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
20	C-6	Me		R	1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (dd, J=6.0, 7.8 Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
21	C-7	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.91-2.03 (m, 5H), 3.23-3.36 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.13-8.23 (m, 3H), 12.54 (br s, 1H)

実施例 2 2



(第 1 工程)

2-ナフトニトリル (19) (4.60 g, 30 mmol) とチオアセトアミド (4.51 g, 60 mmol) を飽和塩酸ジメチルホルムアミド溶液 (36 ml) に懸濁させ、100℃で3時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンにて結晶化することにより、融点 139-140℃の目的物 (20) (3.82 g, 収率 68.0%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3370, 3280, 3178, 1619, 1388, 1282, 908, 813

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.55-7.65 (m, 2H), 7.91-8.06 (m, 4H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)

元素分析($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}$)として

計算値 : C;70.55, H;4.84, N;7.48, S;17.12

実験値 : C;70.28, H;4.88, N;7.48, S;16.89

(第 2 工程)

化合物 (4) (320 mg, 1mmol) と化合物 (20) (187 mg, 1mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を、80℃で24時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩

酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル=3

5 点 163-165℃の目的物 (21) (386 mg, 収率 85.3%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3442, 3280, 1735, 1434, 1336, 1218, 1160, 1132, 1093, 754

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.05 (m, 1H),

5.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.85-8.00 (m, 5H),

8.14-8.21 (m, 3H), 8.51 (s, 1H)

10 $[\alpha]_D + 16.5 \pm 1.1$ ($c = 0.510$, DMSO, 26℃)

元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$)として

計算値 : C;61.04, H;4.45, N;6.19, S;14.17

実験値 : C;60.98, H;4.38, N;6.22, S;14.02

(第3工程)

15 化合物 (21) (340 mg, 0.751 mmol) のジメチルスルホキシド (9.0 ml) 溶液に、室温で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.25 ml) を加え、3時間攪拌した。析出したナトリウム塩を濾取し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 197-

20 199℃の目的物 (D-1) (309 mg, 収率 93.8%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3239, 1724, 1700, 1315, 1301, 1147, 1126, 1091, 740

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.59-7.65 (m,

2H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 8.18-8.32 (m, 4H),

8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)

25 $[\alpha]_D + 2.2 \pm 0.8$ ($c = 0.509$, DMSO, 26℃)

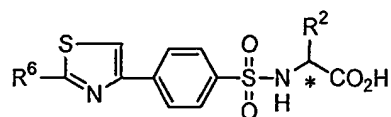
元素分析($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)として

計算値 : C;59.52, H;4.22, N;6.31, S;14.45

実験値 : C;59.49, H;4.19, N;6.40, S;14.61

実施例 22 と同様の方法で化合物(D-2)～化合物(D-38)を合成した。結果を表 4
～表 8 に示した。

表 4



実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
23	D-2	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.16-8.28 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
24	D-3	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.07-8.15 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
25	D-4	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
26	D-5	Me		S	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.95 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.17-8.28 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
27	D-6	Me		R	1.18 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
28	D-7	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.69 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.18-8.27 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
29	D-8	Me		R	1.18 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.82-7.92 (m, 4H), 8.18-8.28 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
30	D-9	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H)

表 5

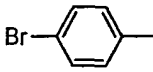
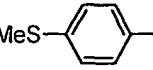
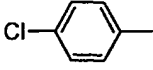
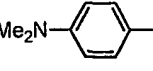
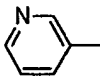
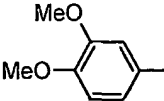
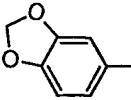
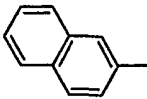
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
31	D-10	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
32	D-11	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
33	D-12	Me		R	1.18 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
34	D-13	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.82 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.15-8.24 (m, 4H), 12.64 (br s, 1H)
35	D-14	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.59 (ddd, J=0.9, 4.8, 8.1 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.42 (ddd, J=1.5, 1.8, 8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (dd, J=1.5, 4.8 Hz, 1H), 9.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
36	D-15	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 8.18-8.32 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
37	D-16	Me		R	1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.22 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (s, 1H)
38	D-17	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.72 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.83-7.95 (m, 3H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.18-8.26 (m, 2H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)

表 6

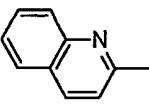
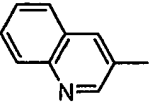
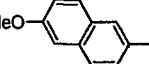
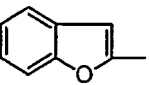
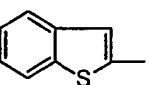

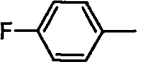
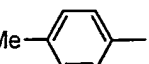
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
39	D-18	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 7.26 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
40	D-19	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.16-8.26 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
41	D-20	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.18-8.27 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
42	D-21	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15-8.24 (m, 4H), 8.44 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
43	D-22	Me		R	1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 8.15-8.24 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
44	D-23	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.56 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H)
45	D-24	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.56 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.87 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.05-8.16 (m, 3H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H)
46	D-25	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)

表 7

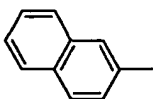
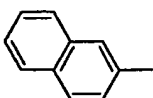
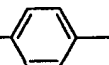
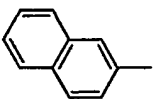
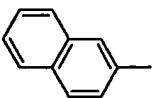
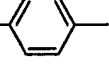
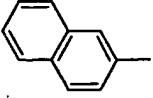
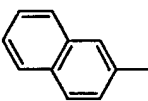
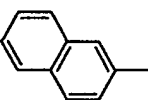
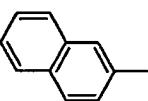
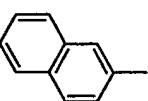
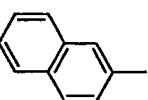
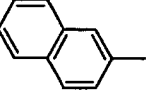
実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
47	D-26	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.3, 8.4 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.06-8.15 (m, 3H), 8.20 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.58 (br s, 1H)
48	D-27	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 8.20 (dd, J=1.5, 8.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
49	D-28	Bn	Me- 	R	2.39 (s, 3H), 2.75 (dd, J=8.7, 13.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=5.4, 13.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, J=8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.11-7.25 (m, 5H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.74 (br s, 1H)
50	D-29	Bn		R	2.76 (dd, J=9.0, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 5H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.23 (m, 5H), 8.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H)
51	D-30	Bn		S	2.76 (dd, J=9.0, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.5 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.23 (m, 5H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.74 (br s, 1H)
52	D-31	H	Me- 		2.39 (s, 3H), 3.64 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.10 (br s, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
53	D-32	H			3.66 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 3H), 8.21 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H)

表 8

実施例 No.	化合物 No.	R ²	R ⁶	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
54	D-33	CH ₃ S- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.66-1.95 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 4H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.25-8.34 (m, 3H), 8.47 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
55	D-34	HOCH ₂		R	3.52 (dd, J=5.7, 10.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=5.1, 10.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.06-8.17 (m, 3H), 8.21 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)
56	D-35	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.06-8.24 (m, 4H), 8.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
57	D-36	HOOC- CH ₂ -		R	2.46 (dd, J=6.9, 16.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=6.6, 16.5 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 8.21 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.62 (br s, 2H)
58	D-37	HOOC- CH ₂ - CH ₂ -		R	1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.25 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.84 (dd, J=5.1, 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.18 (m, 2H), 8.21 (dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H), 8.25-8.34 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.46 (br s, 2H)
59	D-38	C ₆ H ₅ -		R	4.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 2H), 8.18-8.24 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (d, J=9.3 Hz, 1H), 13.00 (br s, 1H)

試験例 1 MMP の単離と精製

MMP-1 は (株) ヤガイ より購入した。

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

MMP-8 は市販の Human Bone Marrow cDNA を用いて、PCR によって

- 5 Catalytic domain (⁹⁹Phe~²⁶²Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99A にクローニングし、IPTG (Isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した(Thau F. Ho、 M. Walid Qoronfleh、 Robert C. Wahl、 Trica A. Pulvino、 Karen J. Vavra、 Joe Falvo、 Tracey M. Banks、 Patricia G. Brake and
- 10 Richard B. Ciccarelli : Gene expression, purification and characterization of recombinant human neutrophil collagenase. Gene 146、 (1994) 297-301、本試料を若干改変し調製した)。不溶性画分からの MMP-8 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィーにより単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォー
- 15 ルディングを行い、活性型 MMP-8 を得た。

- MMP-9 は Y.Okada et al.(Yasunori Okada, Yukio Gonoji, Katsumi Naka, Katsuro Tomita, Isao Nakanishi, Kazushi Iwata, Kyoko Yamashita, and Taro Hayakawa. Matrix metalloproteinase 9(92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and
- 20 activation of the precursor and enzymic properties J.Biol.Chem 1992, 267, 21712-21719) 及びその他の方法 [1] Yasunori Okada, Tatsuhisa Morodomi, Jan J. Enghild, Ko Suzuki, Atsushi Yasui, Isao Nakanishi, Guy Salvesen and Hideaki Nagase Matrix metalloproteinase 2 from human rhumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor
- 25 and enzymic properties. Eur.J.biochem. 1990, 194, 721-730, 2) Robin V. Ward, Rosalind M. Hembray, John J. Reynolds and Gillian Murphy The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72kDa progelatinase complex.

Biochem.J 1991,278,179-187] を組み合わせて単離、精製した。即ち、Human fibrosarcoma ATCC HT1080 を 10% Fatal calf serum (FCS) を含む Dulbecco's Modified Medium (DMEM) で 37℃、48hrs (5%) 培養し Confluent にした。Confluent Cell は FCS を除いた DMEM で更に培養を行った (2nd)。

- 5 この培養時、MMP-9 を得る為には DMEM 中に 50ng/ml の Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA) を加えた。TPA 処理培養液を遠心し (3000 rpm、15 min)、上清を限外濾過 (UP-20、Toyo) で 約 450ml に濃縮した。この濃縮物を Gelatin-Sepharose、Concanavalin A-Sepharose 次に、MMP-9 画分を透析、限外濾過 (UP-20、Toyo) で濃縮し、Sephacryl S-200、Green A matrix に吸着
- 10 溶出し TIMP との分離を行った。次いで、Procollagenase を TPCK-Trypsin (Final conc. 3 μ g/50 μ React.Mix) で活性化した。

- MMP-12 は Human Placenta Total RNA から RT-PCR により Catalytic domain(¹⁰⁰Phe~²⁶³Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl-
- 15 β -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。不溶性画分から MMP-12 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィー (Ni Chelating Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-12 を得た。

- 20 MMP-13 は IL-1、TNF 刺激したヒト軟骨由来癌細胞 SW1353 から mRNA を調製した。RT-PCR により Catalytic domain(¹⁰⁴Tyr~²⁶⁷Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl- β -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。不溶性画分から MMP-13 の単離は、常
- 25 法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィー (Ni Chelating Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-13 を得た。

試験例 2 各種MMP の酵素阻害活性の測定方法

MMP の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases: FEBS LETT., 296, (1992), 263-266

- 5 の方法に準じた。基質: MOCAC-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂ は Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行った。

- (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤
(B) 基質(合成基質)、阻害剤
10 (C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)
(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC₅₀ は阻害(%)が 50%になる濃度を示す。

- 15 上記の方法により測定した阻害活性を表 9 に示した。

表 9

化合物 No.	MMP-1 (μ M)	MMP-2 (μ M)	MMP-8 (μ M)	MMP-9 (μ M)	MMP-12 (μ M)	MMP-13 (μ M)
A-1	>10	>10	>10	>10	0.12	>10
A-2	>10	>10	>10	>10	0.84	>10
A-3	>10	7.50	>10	>10	0.61	>10
C-1	>10	>10	>10	>10	0.39	>10
D-1	>10	>10	>10	>10	0.046	>10
D-2	>10	>10	>10	>10	0.49	>10
D-3	>10	8.31	>10	>10	0.28	>10
D-4	>10	4.78	>10	>10	0.18	>10
D-6	>10	5.51	>10	>10	0.44	>10
D-8	>10	8.38	>10	>10	0.60	>10
D-10	>10	7.08	>10	>10	0.25	>10
D-11	>10	>10	>10	>10	0.59	>10
D-12	>10	>10	>10	>10	0.48	>10
D-15	>10	>10	>10	>10	0.046	>10
D-16	>10	0.83	>10	>10	0.021	0.90
D-17	>10	1.71	>10	>10	0.17	>10
D-18	>10	>10	>10	>10	0.27	>10
D-20	>10	2.93	>10	>10	0.12	>10
D-21	>10	>10	>10	>10	0.42	>10
D-22	>10	1.67	6.69	>10	0.17	5.86
D-23	>10	>10	>10	>10	0.83	>10
D-24	>10	>10	>10	>10	0.39	>10
D-25	>10	7.50	>10	>10	0.18	>10
D-26	>10	>10	>10	>10	0.037	>10
D-27	>10	>10	>10	>10	0.30	>10
D-28	>10	>10	>10	>10	0.20	>10
D-29	>10	>10	>10	>10	0.043	>10

試験例 3

Sprague-Dawley 雄性ラット（実験開始時体重 390-430g）に、市販のフィルター付き煙草を喫煙曝露システムを用いて 7-8 週間にわたり週 5 日間、1 日 30 本にて全身曝露した。化合物(D-26)は、0.5% メチルセルロースに懸濁し、30 mg/kg

5 にて 1 日 2 回経口投与した。媒体群は 2 ml/kg の 0.5% メチルセルロースを経口投与した。最終の煙草煙曝露から 16-24 時間後に 40 mg/kg のペントバルビタールナトリウム腹腔内投与により麻酔した。筋弛緩剤の臭化パンクロニウム静脈内投与（0.3 mg/ラット）にて自発呼吸停止後すぐに従圧式人工呼吸器を用いて人工呼吸下に置き、動肺コンプライアンスを評価した。放血致死後、気道とガラス製注射筒をチューブでつなぎ、経肺圧が 30 cmH₂O になるまで空気を注入した後、経肺圧が 0 cmH₂O になるまで空気を抜き、さらに経肺圧が -20 cmH₂O になるまで引いた。この空気を抜いた際の経肺圧と肺容量の変化を観察し、圧容量曲線として記録した。この圧容量曲線の傾きを静肺コンプライアンスとして評価した。経肺圧が 25 cmH₂O を示す全肺気量位から経肺圧 0 cmH₂O を示す機能的残気量位

10 までの肺容量の変化を最大吸気量として評価した。

データは平均±標準誤差で示す。統計的検定は Student の t 検定法により行い、 $P < 0.05$ のとき有意差ありと判定した。

結果を表 10 に示した。

表 1 0

	動肺コンプライアンス (ml/cmH ₂ O/kg)	静肺コンプライアンス (ml/cmH ₂ O/kg)	最大吸気量 (ml/kg)	n =
空気曝露群	0.84 ± 0.12	2.06 ± 0.16	21.77 ± 1.63	8
煙草煙曝露群 (媒体)	1.02 ± 0.14 [#]	2.36 ± 0.38	23.74 ± 2.64	7
化合物D-26投与群	0.87 ± 0.11 *	2.01 ± 0.19 *	21.01 ± 0.95 *	7

#; P < 0.05 対 空気曝露群

*; P < 0.05 対 煙草煙曝露群

表 10 に示す通り、化合物 D-26 はラットにおいて煙草煙曝露による動肺コンプライアンス、静肺コンプライアンス、最大吸気量の増加を有意に抑制した。

製剤例

5 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

10	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		HPCL	16 mg
			1000 mg

式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPCL (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練
15 合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		ステアリン酸マグネシウム	1 mg
			100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
25 ターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
5		乳糖	90 mg
		コーンスターチ	42 mg
		HPC-L	3 mg
		<hr/>	
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
 10 ターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L
 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150
 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

15	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		ステアリン酸マグネシウム	5 mg
20		<hr/>	
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カル
 ボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合
 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合
 末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

25

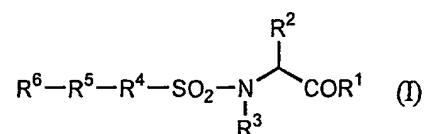
産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害作用、特に M

MP-12 選択的阻害作用を有し、慢性閉塞性肺疾患等の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



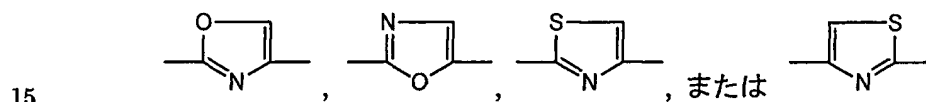
- 5 [式中、 R^1 は NHOH 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

R^2 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

- 10 R^3 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R^4 は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレン；

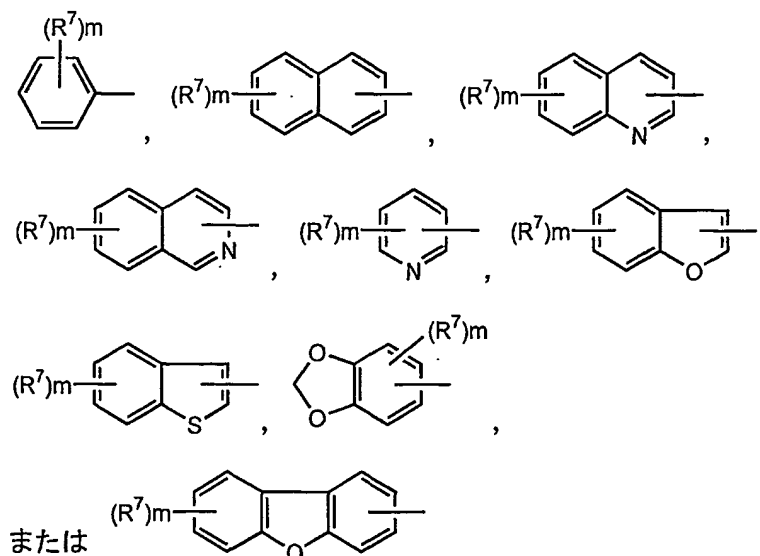
R^5 は式：



で表わされる基；

- R^6 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環基]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの
- 20 溶媒和物。

2. R^6 が式：



- (式中、 R^7 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノ；

m は0、1、2、または3)で表わされる基である請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 10 3. R^1 がヒドロキシである請求項1または2記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

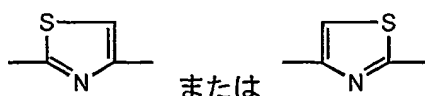
4. R^2 が水素原子、アミノカルボニルもしくは低級アルキルチオで置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキシで置換されていてもよいアラールキル、またはヒドロキシで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである請求項1～3のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5. R^2 が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、インドール-3-イルメチル、4-ヒドロキシベンジル、または(5-ヒドロキシインドール-3-イル)メチルである請求項1~4のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6. R^3 が水素原子である請求項1~5のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

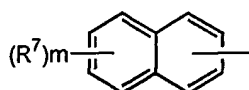
7. R^4 が1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイルである請求項1~6のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

8. R^5 が式:



で表わされる基である請求項1~7のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

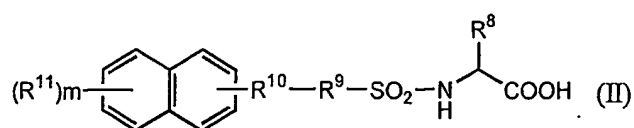
9. R^6 が式:



(R^7 およびmは前記と同意義)

で表わされる基である請求項1~8のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

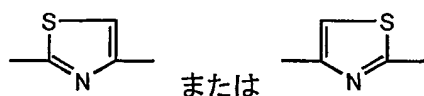
10. 一般式 (I I) :



[式中、 R^8 は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、インドール-3-イルメチル、または(5-ヒドロキシインドール-3-イル)メチル；

5 R^9 は1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイル；

R^{10} は式：



で表わされる基；

R^{11} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、
10 またはヒドロキシ；

m は0、1、2、または3]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬
15 組成物。

12. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

13. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

20 14. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ-12阻害剤。

15. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の治療または予防剤。

16. 慢性閉塞性肺疾患を治療するための医薬を製造するための請求項1～10

のいずれかに記載の化合物の使用。

17. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の慢性閉塞性肺疾患を治療する方法。

- 5 18. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物とマトリックスメタロプロテアーゼー12を接触させることを特徴とするマトリックスメタロプロテアーゼー12の阻害方法。